

EV 632220211 US
"EXPRESS MAIL" LABEL NO.:
I HEREBY CERTIFY THAT THIS PAPER IS BEING DEPOSITED WITH THE
UNITED STATES POSTAL SERVICE "EXPRESS MAIL" POST OFFICE TO
ADDRESSEE: SERVICE UNDER 37 CFR 1.110 IN AN ENVELOPE ADDRESSED
TO: THE COMMISSIONER OF PATENTS, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA
22313-1450, ON THIS DATE. THE COMMISSIONER IS HEREBY AUTHORIZED
TO CHARGE ANY FEES ARISING HEREFROM AT ANY TIME TO DEPOSIT
ACCOUNT 16-0877.

Donna J. H...
SIGNATURE

5/26/05
DATE

1

10/536588
JC13 Rec'd PCT/PTO 26 MAY 2009

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DENDRONES Y
DENDRIMEROS CON SUBESTRUCTURAS HETEROCICLICAS DE
IMINOETERES Y DERIVADOS POR RUTAS NO CLASICAS Y BAJO
MICROONDAS.

Sector Técnico

La presente invención se relaciona con los campos de la Química Orgánica de Macromoléculas, la Química Supramolecular y la Síntesis Orgánica de subunidades que forman parte del esqueleto de estructuras dendríticas, y la construcción de dendrímeros.

10

Técnica Anterior

Los dendrímeros representan una nueva clase de macromoléculas tridimensionales de construcción arborescente, con geometría y estructura química bien definida. Son moléculas, perfectamente estructuradas, uniformemente ramificadas, con alto grado de ordenamiento, cuyas ramificaciones, irradian a partir de un "core" o corazón central hacia la periferia con grupos funcionales que pueden encontrarse en muy alta densidad superficial. Estas macromoléculas tienen la posibilidad de contener en sus cavidades internas unidades químicas, seleccionadas en sitios predeterminados de su estructura, lo cual le confiere propiedades adicionales específicas como hospederas de otras sustancias químicas. Las ramificaciones o brazos extensores son sintetizados a partir de bloques de construcción idénticos, vía una estrategia sintética iterativa.

15

20

Los dendrímeros son sintetizados paso a paso, por una secuencia de reacciones repetitivas que garantizan envolturas completas para cada generación, destacándose en ellos su monodispersidad en comparación con sus análogos polidispersos de naturaleza polimérica.

25

Los procedimientos sintéticos desarrollados para la preparación de dendrímeros permiten un control casi completo de los parámetros de diseño molecular como son: dimensión, forma, química interior y superficial, flexibilidad y topología.

30

El término dendrímeros, del griego "dendron" que significa árbol y "meros" partes, ha sido utilizado para agrupar una amplia variedad de nuevas macromoléculas, que también se identifican como "arborols", moléculas cascada,

moléculas tipo coliflor, "starburst", moléculas hiperramificadas o moléculas tipo estrella, y que difieren de sus análogos lineares (los polímeros), no solamente en su forma de construcción, sino también en propiedades particulares como: la viscosidad, monodispersidad, ordenamiento en la construcción, disposición

5 globular, con analogía en cuanto a dimensiones o tamaños con las proteínas.

Hasta el momento se cuenta con no menos de 1020 patentes, en las que el diseño y la construcción de dichas macromoléculas y sus partes, encuentran aplicaciones tanto para formulaciones farmacéuticas como para su empleo en dispositivos nanotecnológicos.

10 El estado del arte en la síntesis de dendrímeros, puede describirse según estrategias fundamentales:

Estrategia divergente.

Estrategia convergente.

Estrategia de automontaje o autoensamblaje.

15 El método divergente y la primera síntesis de dendrímeros, han sido reconocidos que fueron descritos por primera vez por el Prof. Dr. F. Vögtle y colaboradores en 1978, para la síntesis de poli(propilenimina), también conocida como "Estrategia divergente Starburst". El empleo de un número de reacciones de forma iterativa, determina cada reacción subsecuente y caracteriza una nueva

20 generación con un incremento exponencial del número de grupos funcionales en la periferia. La primera síntesis de dendrímeros realizada por Vögtle a partir de acrilonitrilo y una diamina alifática, significó una nueva posibilidad de obtención de macromoléculas con un alto interés para los químicos.

Posteriormente, en 1986, el Prof. Dr. Donald Tomalia y colaboradores

25 describieron la síntesis de un dendrímero del tipo poli(amidoamina), a partir de un crecimiento divergente, donde iterativamente se alternan también reacciones entre acrilato de metilo y etilendiamina. Utilizando amoníaco como corazón dendrítico o una diamina, los ésteres terminales son convertidos en amidas por adición de exceso de etilendiamina.

30 Tanto el método de Vögtle como el de Tomalia, producen dendrímeros susceptibles de defectos en su construcción por la presencia de impurezas que pueden quedar ocluidas, lo cual en ocasiones es la causa de los bajos rendimientos, así como la destrucción de las simetrías y la formación de

productos colaterales (por ejemplo lactamas) entre los grupos superficiales. Esto conlleva la necesidad de una exhaustiva purificación de los productos de reacción y el empleo de técnicas costosas como la cromatografía de columna, diálisis u otros métodos, para el aislamiento y purificación de los mismos.

5 Entre las limitaciones sintéticas del procedimiento del Dr. Tomalia, se encuentra además, que las diaminas utilizadas en superexceso, y que contaminan las reacciones, hay que destilarlas o eliminarlas dentro del procedimiento de aislamiento y purificación del producto final, debido a que las diaminas en exceso pueden dar lugar a dendrímeros de bajas generaciones mezclados con el
10 dendrímero de interés, sobre todo, cuando se realizan las nuevas reacciones iterativas para otras secuencias en la creación de nuevas generaciones. Esto dificulta además los métodos de análisis de estos compuestos, los cuales son exhaustivamente chequeados en pureza por cromatografía de exclusión por tamaño antes de su caracterización estructural.

15 En 1990, fue descrita una nueva metodología de crecimiento convergente de dendrímeros por el Prof. Dr J. Fréchet, la cual propicia la construcción de una mayor diversidad de grupos funcionales en la superficie de los dendrímeros, y está diseñada para la construcción de macromoléculas desde la periferia hacia el corazón.

20 Esta última estrategia es más ventajosa que la divergente, por la forma y diversidad que se logra en la construcción de las ramificaciones o brazos y por la variedad de posibilidades de unión a corazones de diferente naturaleza.

 La estrategia de auto ensamblaje fue descrita por Zimmerman y colaboradores en 1996 y unifica la síntesis de nuevos compuestos orgánicos que
25 se enlazan entre ellos mismos o con otros compuestos, para formar complejos, agregados o sólidos cristalinos, mediante interacciones químicas muy diversas. Esos ensamblajes no covalentes, bien conocidos en la química supramolecular, pueden ser creados de forma controlada para ser utilizados en nuevos sensores químicos, dispositivos para el transporte o almacenamiento de otras moléculas,
30 así como para una amplia variedad de aplicaciones biomédicas y en ciencia de los materiales.

 Desde 1997 la descripción de la síntesis de dendrímeros en fase sólida y el perfeccionamiento de los procedimientos sintéticos ha ido en ascenso lo cual ha

permitido en parte mejorar los procedimientos de obtención de moléculas dendriméricas con mayores rendimientos y pureza.

En 1998, Newkome mostró las ventajas de la utilización de la síntesis directa de dendrímeros en fase sólida utilizando resinas de poliestireno. Las ventajas de este método con relación a métodos anteriormente descritos ha sido reconocida por la selectividad para la construcción de las moléculas y la mejorada pureza y rendimientos obtenidos.

Divulgación de la Invención

El problema resuelto en la presente invención no tiene soluciones análogas conocidas, por tratarse de la aplicación técnica del empleo por primera vez de las microondas en el procedimiento para la síntesis de partes de las estructuras dendríticas, dendrones y dendrímeros a partir de moléculas con subestructuras heterocíclicas o derivadas de iminoéteres cíclicos, las cuales, como subunidades, son construidas, aisladas y purificadas, atendiendo a reacciones sucesivas en ausencia de disolventes o no, mediante reacciones secuenciales y repetitivas por ejemplo de O-acilación, N u O-alkilación, cicloadición, esterificación y condensación, con la eliminación de los tradicionalmente largos procesos de aislamiento y purificación de las subunidades que las constituyen.

Hasta el momento, la construcción de la arquitectura macromolecular mediante los conocidos métodos tradicionales de protección o desprotección de grupos funcionales, en nuestro caso no son necesarios o son sustituidos por etapas que no incluyen disolventes en las síntesis.

Las reacciones bajo microondas, de los iminoéteres cíclicos con ácidos carboxílicos, anhídridos, ésteres, bases, aldehídos, haluros de alquilo, aminas, isocianatos, tioles aromáticos, por pirólisis o hidrólisis de los heterocíclos, reacciones con aminoalcoholes o diaminoalcoholes, en secuencias alternadas e iterativas, para la formación de las subestructuras básicas, es diseñada por procedimientos bajo microondas en ausencia de disolventes o no sobre soportes sólidos minerales o poliméricos.

La estrategia convergente de construcción para la formación de las subunidades bajo microondas, empleando soportes sólidos minerales naturales o

dopados con sales y/o complejos de metales alcalinos, alcalinotérreos o de transición, así como el empleo de soportes poliméricos comercialmente disponibles para la unión o protección de grupos funcionales, alcoholes o aminas, son utilizados en diversas formas de transformación química en etapas de
5 condensación iterativas.

Esta invención trata de subunidades dendriméricas, dendrones y dendrímeros obtenidos por etapas, bajo microondas entre 30 y 300 Watt a 2450 MHz (reactores de microondas con haz focalizado), en atmósfera abierta o bajo atmósfera inerte (nitrógeno o argón) en ausencia o no de disolventes, en
10 recipientes abiertos o cerrados bajo presión, de acuerdo a un número de pasos repetitivos según la estructura, partes y reactividad de los grupos funcionales presentes.

Se resuelven problemas técnicos como la economía de reactivos, selectividad, baja energía involucrada en los procesos para evitar la degradación de los productos finales y los reactivos, disminución de los tiempos de reacción y
15 facilidad de aislamiento y purificación de los productos de interés para la construcción paso a paso de las macromoléculas y sus partes.

La invención es mejor ilustrada en un ejemplo de realización donde la derivatización directa de los grupos funcionales bajo microondas de un ácido tricarboxílico por reacción con una 1,2 diamina (ej: dietilentriamina), da lugar a la
20 poliamidoamina por los tres centros de interés, sin necesidad de bloquear el segundo grupo funcional amino extremo de la diamina. El empleo de diaminoalcoholes puede dar lugar a la producción de amidas esterificadas lo cual constituye una ventaja para la formación de ramificaciones más complejas.

La reacción de la triamina con el "core" (el ácido 1,3,5-bencentricarboxílico), da lugar a tres sitios de reactividad por contar con tres
25 grupos amino primarios como función terminal, que pueden convertirse posteriormente en nuevos centros reactivos frente a numerosos diácidos o triácidos y por tanto dar lugar a nuevas ramificaciones, para la creación de las
30 generaciones.

En la presente invención los ejemplos de estructuras dendríticas son concebidos de manera tal que del centro, de polifuncionalidad variable (desde 2

hasta 4), emanan los brazos, que de forma independiente tambien han sido
construidos bajo microondas.

El comportamiento bajo microondas de los productos aislados y puros en
condiciones de reacción entre 1 minuto y 2 horas, constituye una ventaja sobre
5 los tradicionales tiempos de reacción para otros sistemas de construcción de
dendrimeros por vías convencionales y en la construcción de ramificaciones.

La construcción o ensamblaje final de las partes constitutivas de la
estructura de los dendrimeros de más alta generación puede estar relacionada o
no al procedimiento de utilización de microondas, en dependencia de la
10 reactividad de los grupos funcionales terminales o periféricos y de la capacidad de
sostener interacciones electrostáticas o formación de enlaces covalentes con
nuevos reactivos.

En dependencia de la utilización o no de disolventes no polares para el
desarrollo de las síntesis bajo microondas, se logran selectividades específicas y
15 reactividad condicionada por la presencia de los grupos aminos primarios o
secundarios en las 1,2 diaminas utilizadas (dietilentriamina por ejemplo).

En tales casos el procedimiento bajo microondas es modificable en
concentraciones, tiempo y potencia seleccionadas, así como el empleo o no de
disolventes no polares en las síntesis, por ejemplo: en dependencia de los sitios
20 de reactividad seleccionados (si son primarios o secundarios los grupos aminos
la reactividad es diferente para los aminos primarios en relación al amino
secundario) .

El registro de perfiles térmicos bajo microondas es utilizado para ajustar las
condiciones de reacción, temperatura, presión, concentración y potencia para el
25 trabajo de síntesis iterativa y para el conocimiento del comportamiento de los
productos o bloques sintetizados (ramificaciones, dendrones y dendrimeros) bajo
microondas. El dominio de las propiedades de los materiales bajo microondas, por
el monitoreo, y el análisis del comportamiento, evita la posibilidad de extender en
tiempo y temperatura las reacciones de interés, eliminándose la posible
30 degradación de los productos y reactivos por la variación de gradientes de
temperatura y por los controles de esos parámetros.

Ha sido empleado un equipo tradicional reactor de microondas monomodo
Maxidigest 350 MX Prolabo sin modificaciones, con programación de potencias y

tiempos variables de manera que se ajustan las condiciones de reacción mediante la realización de rampas de trabajo entre 30 y 300 watts en donde el aporte energético y su efecto es analizado a la par de la construcción de las partes obtenidas.

- 5 Bajo este procedimiento de utilización de microondas para la construcción de subunidades del tipo dendriméricas, es posible realizar reacciones de hidrólisis de los iminoéteres cíclicos en presencia de soportes sólidos minerales de tipo ácido (arcillas minerales, montmorillonitas, y sílicas) eliminando todo empleo de ácidos minerales, típico de los procedimientos convencionales para esos mismos
10 objetivos.

Son también incluídas en la presente invención, etapas de calentamiento en agua para la hidrólisis y reordenamiento de determinados iminoéteres cíclicos, para la obtención, por ejemplo, de aminoésteres a partir de los clorhidratos de los iminoéteres sintetizados .

- 15 La apertura del anillo iminoéter para la preparación de los nodos de ramificación dendrítica, en presencia de sales como el acetato de potasio sobre soportes sólidos minerales ácidos, permite la eliminación del empleo de ácidos minerales y ácidos orgánicos como el ácido acético, eliminando con este procedimiento muchas posibilidades de contaminación ambiental.

- 20 El tratamiento de los iminoéteres cíclicos con anhídridos de ácidos grasos da lugar a las amida ésteres (bajo microondas y en ausencia de disolventes de igual) forma que se obtienen por métodos clásicos de calentamiento, pero con menores consumos energéticos.

- De igual manera, la formación de variadas estructuras "mer", por la acción
25 de las microondas en los iminoéteres frente a ácidos policarboxílicos, da lugar a productos con funcionalidad alternada de ésteres y amida, que sirven de brazos para posteriores uniones en la formación de las estructuras dendríticas, a valores de temperatura superiores a los 200°C y a potencias entre 30 y 300 Watt y tiempos de 1 a 30 minutos , lo que evita la degradación o la polimerización no
30 controlada.

La utilización de aldehídos en la síntesis de las subestructuras dendríticas objeto de la presente invención está limitada a aquellos aldehídos con puntos de fusión o ebullición elevados, que ebulLEN y funden sin descomposición.

La preparación de compuestos cuaternarios a partir de iminoéteres cíclicos frente a haluros de alquilo bajo microondas está limitada a aquellos ejemplos donde las temperaturas alcanzadas en las reacciones no excedan los límites de degradación de los productos.

- 5 Reacciones en las cuales determinados reordenamientos térmicos ocurren en química clásica, tienen lugar por acción de las microondas en menores tiempos y también son objeto de la presente invención, bajo registro y monitoreo de las condiciones bajo microondas y del comportamiento térmico.

10 Los iminoéteres cíclicos que basan sus polimerizaciones en los hidroximetil sustituyentes de las posiciones 4 del heterociclo son también controlados bajo microondas, para la formación de los brazos o ramificaciones dendriméricas.

Un ejemplo de procedimiento general para la síntesis de todas las partes puede resumirse de la manera siguiente:

15 Síntesis del corazón o núcleo iniciador bajo microondas en ausencia o no de disolventes por reacciones de condensación, consistente en la utilización de polialcoholes, poliaminas, mono o diaminopolioles frente a ácidos di, tri y teracarboxílicos en condiciones de potencia entre 30 y 300 Watts y tiempos de reacción inferiores al minuto y máximo una hora empleando una relación molar que puede ir desde menos de 1 minuto hasta 1 hora, empleando una relación
20 molar 1:3 de ácido carboxílico con respecto a la diamina, o viceversa para el caso de la triamina.

25 Etapa de aislamiento y purificación para la eliminación de impurezas por simple filtración del producto obtenido disuelto en un disolvente polar, no polar o sus mezclas (ej: metanol: diclorometano 1: 9) en filtro de vidrio poroso al vacío sobre un soporte sólido mineral.

Síntesis de cadenas extensoras o ramificaciones dendriméricas bajo microondas, donde las estructuras ramificadas son construidas, para su posterior unión o ensamblaje al corazón central, producidas por sucesivas reacciones de condensación.

30 Síntesis en presencia de grupos protectores en las funciones terminales o periferia para lo cual el procedimiento no es limitativo al empleo de las microondas.

Las etapas a las que se refiere la presente invención para la construcción de estructuras dendriméricas, incluyen el empleo de aquellos reactivos que poseen los siguientes sustituyentes:

Derivados oxazolínicos de los ácidos aldáricos, aldónicos y urónicos, sus
5 ésteres o acetales de monosacárido, que dan lugar a los derivados aromáticos y alifáticos correspondientes, presentes como grupos superficiales o formando parte de las ramificaciones.

Acidos grasos y derivados de los ácidos butírico, palmítico, esteárico, palmitoleico, oleico, linoleico, linolénico, araquidonico, y ácidos biliares derivados
10 del ácido cólico, el desoxicólico, y quenodesoxicólico.

Grupos alquilo del tipo n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec- butilo y terbutilo, pentilo, isoamilo, y neopentilo, así como también etileno, vinilo, etilideno, alilo, 1-propenilo, ciclohexilo, y análogos son incorporados como conectores o formando parte de las ramificaciones dendriméricas.

15 Los grupos arilo y aroilo, derivados del naftaleno, antraceno, fenantreno, y naftilo, con grupos electroaceptores y electrodonores como sustituyentes de iminoéteres cíclicos en posición 2 del anillo y a partir de los cuales se logra su ubicación periférica en los dendrímeros.

Otros ácidos como el ciclohexano carboxílico o ciclohexanoacético
20 sustituidos, así como el 2-piridincarboxílico o derivados sustituidos del indol 2-acético, son incluidos para su transformación bajo microondas por participación como grupos superficiales.

Diácidos utilizados como conectivos en etapas de síntesis bajo microondas, empleados sin previa protección de uno de los grupos carboxílicos o,
25 debidamente protegidos por una de las funciones ácidas por bloqueadores de tipo iminoéteres cíclicos, son puestos a reaccionar de modo tal que las reacciones para las uniones por condensación con grupos aminos (por ejemplo en los aminopolioles o diaminas), son favorables para desprotección bajo microondas para la posterior condensación o reacción subsecuente, de modo tal de poder
30 realizar la nueva construcción para la próxima generación también bajo microondas.

El extremo libre de naturaleza carboxilato, en el caso de los ácidos policarboxílicos considerados grupos periféricos, se protege según metodología

convergente como iminoéteres, y pueden ser hidrolizados posteriormente al amidopoliol, para obtener polifuncionalidad OH superficial en los grupos periféricos.

Los diácidos como el ftálico, isoftálico y tereftálico, tartárico, fumárico, azelaico, sebáico, adípico, pimélico, glutárico, succínico y malónico son utilizados frente aminopoliol bajo microondas para la etapa de preparación de las uniones o para la preparación de los dendrones cuando el aminopoliol es el tris hidrometil amino metano, 2-metil-2-amino-1,3 propanodiol, 2-amino-2-metil 1-propanol, 2-amino 1-propanol o el 2-fenil-2-amino-1,3-propanodiol .

Las 1,2 diaminas utilizadas para la extensión de las ramificaciones son fundamentalmente la dietilentriamina y la N-(2-hidroxietil) etilendiamina, la etilendiamina y la resina JandaJel-NH₂ exclusiva de Aldrich, poliestireno-co-divinilbenceno)aminometilado desde 70 hasta 400 mesh, y ácido *p*-toluensulfónico, utilizadas como nuevo procedimiento para las reacciones de grupos funcionales terminales como alcoholes y aminas se realiza con procedimientos microonda.

El empleo de indol resina del tipo 3-formil-1-indolacético o la PL Wang utilizada para su enlace a grupos hidroximetilos de hidroxiamidas o iminoéteres con hidroximetilos libres en C4 del heterociclo es realizado bajo microondas como un ejemplo de etapa de ensamblaje a resinas poliméricas.

Las resinas PL-EDA y PL-DETA son utilizadas para la unión a las partes de la estructura dendrítica, bajo microondas y son objeto de la presente invención en el sentido de la utilización de soportes sólidos poliméricos bajo microondas del procedimiento.

Otras etapas de reacciones sobre soportes sólidos poliméricos también incluyen resinas conectora COOH funcionalizadas (carboxipoliestireno, carboxietilpoliestireno, poliestireno AM-COOH y poliestireno A-COOH, donde la funcionalidad o el número de funciones terminales determinan el destino de la aplicación posterior del material sintetizado y a partir de las cuales es posible lograr la formación de nuevos materiales.

Los trabajos en *solución* con las resinas o *en fase sólida* bajo microondas dependen del tipo de grupo funcional unido al soporte, los grupos protectores y los disolventes no polares transparentes a las microondas seleccionados. Estas

reacciones son previamente preparadas a temperatura y presión normal y la utilización de fuente energética como las microondas está en dependencia del tipo de reacción que se desea verificar (electrofílicas o nucleofílicas) y a las características de la resistencia del material polimérico por la acción de las
5 microondas.

También son objeto de la presente invención *O-glucurónidos* del tipo aril (como el paracetamol glucurónido) o del MUG (4-metilumbelliferil-*B-D*-glucurónido) u otros derivados del ácido glucurónido, como por ejemplo el 4-nitro-fenil-*B-D*-glucurónido, o cumarinas unidas a grupos alquilo (incluyendo cualquier
10 derivado esteroidal) o acil glucurónidos donde el grupo acilo incorporado desde un derivado de un ácido carboxílico, ej. el valproico , o un ácido graso, como a un alcohol, saturado o insaturado de hasta mas de 30 átomos de carbono totales, en la periferia o en ramas que parten del corazón del dendrímero, o formando parte de las cavidades de la propia estructura dendrímica, de manera tal que la etapa
15 de incorporación de los mismos al dendrímero no es limitativa a la activación por las microondas como proceso dentro del procedimiento de formación de dendrones o dendrímeros.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de dendrones y dendrímeros con subestructuras heterocíclicas y derivadas de las mismas, caracterizado por ser
5 sintetizadas por rutas no clásicas y bajo microondas.

2. Procedimiento para la preparación de subestructuras, según reivindicación anterior, caracterizado por el empleo de reacciones secuenciales e iterativas de policondensación, ciclización, esterificación y amidación en dependencia de los
10 núcleos, dendrones, ramificaciones y dendrímeros, en rangos operacionales de 30 a 300 Watt en equipos de microondas con haz focalizado, reactores pyrex, abiertos o no a la atmósfera, en presencia o no de disolventes polares o no polares.

RESUMEN

Dendrones y dendrímeros son preparados por procedimientos sintéticos bajo microondas a partir de subestructuras heterocíclicas de iminoéteres C2 y C4
5 sustituidos o por sus derivados borónicos, sulfónicos y fosfóricos, o sus derivados N-sustituidos, cíclicos y acíclicos, sus productos de hidrólisis o las transformaciones de ellos en otros heterociclos nitrogenados pentagonales, con incorporación en algunos casos, de unidades estructurales de glucurónidos cromogénicos o fluorogénicos en las cavidades o en la superficie dendrímica, en
10 dependencia, de la funcionalidad de los grupos periféricos.

A partir de diferentes reacciones de los iminoéteres con ácidos carboxílicos, anhídridos, ésteres, bases, aldehídos, haluros de alquilo, aminas, isocianatos, tioles aromáticos, por pirólisis o hidrólisis, en secuencias de reacciones seleccionadas, alternadas e iterativas, son empleados procedimientos y métodos
15 no clásicos de síntesis bajo microondas a potencias entre 30 y 300 Watt a 2450 MHz, para lograr la formación de subestructuras básicas, en la construcción de dendrones, brazos o ramificaciones de estructuras dendríticas de diferentes generaciones, desde G0 a G4, por estrategia convergente, en presencia o no de disolventes y/o soportes sólidos minerales o poliméricos.